

PAULIINA IKÄHEIMO

LL, psykiatrian ja oikeuspsykiatrian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

LOKSAPIINI

Adasuve 4,5 mg ja 9,1 mg inhalaatiojauhe,
Alexza UK Limited

Loksapiini on tarkoitettu skitsofreniaa tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien aikuisten lievän tai keskivaikean agitaation hoitoon. Loksapiini annostellaan kertakäyttöannostimella, ja se on nopeavaikutteinen. Käyttö on sallittu vain valvotuissa sairaalaolosuhteissa.

Agitaatiolla tarkoitetaan liiallista motorista levottomuutta ja samanaikaista psyykkistä jännittyneisyyttä, johon liittyy ärtymystä, yhteistyökyvyttömyyttä, uhkaavuutta ja joskus jopa väkivaltaisuutta. Se on usein mielisairauden vakava akuutti komplikaatio ja hoitoa vaativa tila. Hoidossa on käytetty muun muassa rauhoittavia ja psykoosilääkkeitä suun kautta tai injektiona. Tällöin vaste saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa.

Loksapiini on lievän tai keskivaikean agitaation hoitoon tarkoitettu uusi ja nopeavaikutteinen, kertakäyttöannostimella inhaloitava lääke skitsofreniaa tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaville aikuisille. Adasuvun suositeltu kerta-annos on 9,1 mg inhaloituna. Pienempää annosta käytetään, jos 9,1 mg:n annos ei sovellu potilaalle tai jos pienempi annos on muutoin tarkoituksenmukainen.

Kertakäyttöannostelijan kautta tapahtuva sisäänhengitys aktivoi laitteen, höyrystää hetkessä loksapiinin ja vapauttaa sen aerosoliksi sisäänhengitysilman mukaan. Annos voidaan toistaa 2 tunnin kuluttua, mutta kahta annosta enempää ei saa vuorokaudessa käyttää. Käyttö on sallittu vain valvotuissa sairaalaolosuhteissa.

Loksapiinin teho agitaatio-oireisiin on osoitettu lumelääkkeeseen nähden. Epäsuorasti vertailevien tutki-

musten perusteella loksapiinin teho on lyhytvaikutteisten lihakseen annettavien aripipratsolin ja olantsapiinin luokkaa. Haittavaikutukset ovat vähäisiä mutta muistutavat muillakin atyyppisillä psykoosilääkkeillä havaittuja.

Farmakologia

Loksapiinin vaikutus välittyy ensisijaisesti ja ekvipotentisti serotoniini-2A- ja dopamiini-2-reseptorien salpauksen kautta. Se hakeutuu myös histamiini-, muskariini- ja adrenergisiin reseptoreihin, mikä selittää jotkin loksapiinille ominaiset haittavaikutukset, kuten väsymyksen, antikolinergiset haitat ja ortostaattisen hypotension. Loksapiini muistuttaa rakenteeltaan klotsapiinia.

Inhaloitu, höyrystetty loksapiini imeytyy hyvin nopeasti, ja sen biologinen hyötyosuus on suuri. Inhaloituna se välttää ensikierron metabolian. Loksapiini jakaantuu nopeasti keuhkokudoksen suuren pinta-alan ja helposti läpäisevän epiteelin kautta kohdekudokseen eli aivoihin mutta laajasti myös muihin elimiin ja kudoksiin. Sen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan jo parissa minuutissa.

Maksa metaboloii loksapiinia useiksi metaboliiteiksi, joista 7-OH-loksapiinilla on kanta-aineeseen nähden moninkertainen affiniteetti D2-reseptoreihin. Määrältään

pieni mutta aktiivinen amoksapiini-metaboliitti hakeutuu voimakkaasti 5-HT₂-reseptoreihin. Amoksapiini on tetrasyklinen antidepressantti, jolla on haitallisia sydänvaikutuksia suurina annoksina käytettynä.

Loksapiinin ei ole havaittu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi muiden CYP450-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksiin. Loksapiini on useiden CYP450-isoentsyymien substraatti, joten muiden lääkkeiden yksittäiseen isoentsyymiin kohdistuvan inhibition tai induktion aiheuttaman yhteisvaikutuksen riski on pieni. CYP1A2:n estäjät kuitenkin estävät merkittävästi loksapiinin metaboliaa, ja siksi näiden samanaikaista käyttöä on vältettävä. Muiden CYP450-entsyymien estävien tai indusoivien lääkkeiden samanaikaisessa käytössä loksapiinin kanssa pitää olla varovainen erityisesti silloin, kun vaikutus kohdistuu useaan loksapiinin metaboliaan osalliseen entsyymiin.

Loksapiini on P-glykoproteiinin estäjä. Terapeuttisilla pitoisuuksilla se ei kuitenkaan kliinisesti merkittävästi estä muiden P-glykoproteiinien substraattien, kuten varfariinin, kuljetusta.

Tupakointi, paino ja sukupuoli eivät vaikuta loksapiinin farmakokinetiikkaan. Loksapiini erittyy elimistöstä virtsan ja ulosteiden mukana 24 tunnissa. Toistuva anto ei johda lääkkeen kertymiseen elimistössä lyhytaikaisessa käytössä.

Teho

Loksapiinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrollidussa tutkimuksessa 787 potilaalla. Loksapiini 9,1 mg osoittautui kliinisesti merkitsevästi lumelääkettä tehokkaammaksi agitaatio-oireiden lievittämisessä aikavälillä 10 minuutista 2 tuntiin inhalaation jälkeen, ja vaikutus oli havaittavissa tuntien, pisimmillään jopa 24 tunnin ajan. Potilaista 60 %:lla kiihtymysoireet vähenivät 40 % puolen tunnin kuluessa inhalaatiosta. Kuitenkin monet potilaista tarvitsivat toisen loksapiiniannoksen 2 tunnin kuluttua ensimmäisestä saavuttaakseen riittävän vasteen. Annosvastetutkimuksessa miedomman vahvuuden (4,5 mg) teho oli samansuuntainen, mutta vaste jäi vähäisemmäksi. Siksi suositeltu kerta-annos on 9,1 mg.

Pivotaalitutkimuksia aktiivivalmisteen kanssa ei ole tehty. Tehoa selvitettiin kuitenkin epäsuorasti *post hoc* -analysein verrattuna lihakseen pistettäviin aripipratsooliin ja olantsapiiniin. Loksapiinin teho 2 tuntia lääkkeen annon jälkeen vastasi aripipratsolin ja olantsapiinin tehoa agitaatio-oireisiin, mutta loksapiinin vaikutus oli havaittavissa aiemmin.

Teho- ja turvallisuustietoja toistuvasta annostelusta useiden päivien ajan tai pitkäaikaiskäytöstä fluktuoivan agitaatio-oireiston hoitoon ei ole saatavilla.

Jos potilas käyttää samanaikaisesti psykoosilääkitystä, loksapiinin teho voi jäädä puutteelliseksi. Lisätietoa respiratorisista vaikutuksista, yhteisvaikutuksista ja tehosta kertyy käyttökokemuksen karttuessa.

Turvallisuus

Haittavaikutusten arviointi perustuu noin 1 147:n loksapiinia saaneen potilaan aineistoon. Loksapiini on hyvin siedetty, ja sillä on varsin vähän haittavaikutuksia. Yleisimmin ilmoitettuja haittoja ovat huimaus, väsymys, paha maku suussa ja yskä. Vain harvoin väsymys on voimakasta. Kerta-annos ei vaikuta olennaisesti sydämen QTc-aikaan, mutta hypotensiota voi ilmaantua. Sydänsairaille loksapiinia ei kuitenkaan suositeta.

Keuhkosairaille riski kliinisesti merkittävän bronkospasmin kehittymiseen pian inhalaation jälkeen on suuri. Ahtauttavat keuhkosairaudet, kuten astma ja COPD (chronic obstructive pulmonary disease, keuhkohtau-matauti), ovat vasta-aiheita loksapiinin käytölle. Bronkospasmin kehittymisen riskin vuoksi kaikkia potilaita on seurattava ainakin tunnin ajan lääkkeen annon jälkeen, ja saatavilla on pidettävä nopeavaikutteista b-agonistilääkettä mahdollisten oireiden hoitamiseksi välittömästi.

Melko harvoin esiintyy dopamiinisalpausksesta johtuvia ekstrapyramidaalioireita ja dystoniaa. Loksapiinin histamin-, muskarin- ja adrenerginen profiili selittää jotkin loksapiinille ominaiset haittavaikutukset, kuten väsymyksen, antikolinergiset haitat ja ortostaattisen hypotension.

CYP1A2-estäjät estävät merkittävästi loksapiinin metaboliaa, ja siksi näiden samanaikaista käyttöä on vältettävä. Loksapiinin ja muiden kouristuskyynnystä

madaltavien lääkkeiden yhteiskäytössä on oltava varovainen. Adrenaliinia ei saa käyttää loksapiinin kanssa, sillä yhteiskäyttö voi johtaa verenpaineen romahtamiseen. Samanaikainen käyttö keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa lisää hengityslaman riskiä. Yhteiskäyttö serotonergisten lääkkeiden kanssa voi altistaa serotoniinisyndroomalle.

Loksapiinin käyttö raskauden tai imetyksen aikana ei ole suositeltavaa. Loksapiini erittyy rintamaitoon.

Pohdinta

Loksapiini on uusi, nopeavaikutteinen lääke potilaan akuutin lievän tai kohtalaisen agitaation hoitoon. Adasuve- käyttö edellyttää potilaalta yhteistyökykyä. Itseannosteltava, noninvasiivinen inhaloitava hoitomuoto lisää potilaiden hoitomotivaatiota, ja heidän saattaa olla helpompi hyväksyä lääkehoito sen nopeasti havaittavan vaikutuksen vuoksi.

Loksapiininkaan teho agitaatio-oireisiin ei ole pitkäkestoinen, eikä pitkäaikaikäytöstä ole tietoa tai kokemusta. Tutkimusten perusteella loksapiini on kuitenkin nopea ja teholtaan lyhytvaikutteisten lihakseen annettavien atyyppisten psykoosilääkkeiden luokkaa.

Jatkuvan psykoosilääkityksen käyttö voi heikentää loksapiinin tehoa dopamiinireseptorisalpausten saturoi-

tumisen kautta. Samanaikaisesti käytössä olevan vakaan psykoosilääkityksen vaikutus loksapiinin tehoon on vielä selvittämättä. Loksapiinilla hoidetun potilaan vointia on seurattava läheisesti ainakin tunnin ajan lääkkeen oton jälkeen vakavien bronkospasmireaktioiden varhaiseksi havaitsemiseksi ja hoitamiseksi. Lisää tietoa valmisteiden hyödyistä ja haitoista saadaan käyttökokemuksen kasvaessa.

Loksapiinin eduksi voidaan tutkimustiedon perusteella katsoa suhteellisen vähäiset metaboliset ja harvoin sydämeen kohdistuvat haittavaikutukset. Käynnissä on tutkimuksia loksapiinin soveltuvuudesta migreenin hoitoon. Loksapiinin soveltuvuus väärinkäyttöön lienee vähäinen, vaikka väärinkäyttötapauksia onkin tullut esiin. ■

Kirjallisuutta

Howland RH. Now take a deep breath: inhaled loxapine for the treatment of acute agitation. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2012; 50(1): 16–8.

Currier G, Walsh P. Safety and efficacy review of inhaled loxapine for treatment of agitation. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2013; 7(1): 25–32.

Owen RT. Inhaled loxapine: A new treatment for agitation in schizophrenia or bipolar disorder. *Drugs Today* 2013; 49(3): 195–201.

Adasuve-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 20.2.2013. Myyntiluvan haltijan on tuotava valmiste kauppaan ainakin yhdessä EU-maassa 3 vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (European public assessment report, EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdeltä Product information.